

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
る事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
this Office.

願 年 月 日
Date of Application:

1999年 7月 7日

願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第192487号

願 人
Applicant(s):

富士写真フイルム株式会社

1c869 U.S. PTO
09/611229
07/06/00

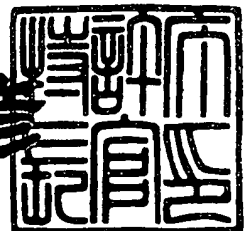
#2

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2000年 3月24日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



【書類名】 特許願

【整理番号】 P24590J

【提出日】 平成11年 7月 7日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【国際特許分類】 A61N 5/06

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 798 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 林 克巳

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 798 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 岡崎 洋二

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 210 番地

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代表者】 宗雪 雅幸

【代理人】

【識別番号】 100073184

【住所又は居所】 横浜市港北区新横浜 3-18-20 BENEX S-1 7 階

【弁理士】

【氏名又は名称】 柳田 征史

【電話番号】 045-475-2623

【選任した代理人】

【識別番号】 100090468

【住所又は居所】 横浜市港北区新横浜 3-18-20 BENEX S-1 7 階

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐久間 剛

【電話番号】 045-475-2623

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008969

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9814441

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 蛍光観察装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 光源から発せられたパルス状の励起光を生体等の試料に照射する励起光照射手段と、前記励起光の照射により前記試料から発生した蛍光を測光する蛍光測光手段とを備えてなる蛍光観察装置において、

前記光源として G a N 系の半導体レーザを用いたことを特徴とする蛍光観察装置。

【請求項 2】 前記 G a N 系の半導体レーザが I n G a N 系の半導体レーザであることを特徴とする請求項 1 記載の蛍光観察装置。

【請求項 3】 前記半導体レーザの活性層が I n G a N / I n G a N 量子井戸構造であることを特徴とする請求項 2 記載の蛍光観察装置。

【請求項 4】 前記半導体レーザが、パルス注入電流により該半導体レーザの連続最大出力値以上のピーク尖頭値を有するパルス状の励起光を出力せしめられるものであることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 5】 前記半導体レーザが、該半導体レーザの単位時間当たりのパルス発振出力の積分値が該半導体レーザの単位時間当たりの連続最大出力の積分値以下となるように駆動されるものであることを特徴とする請求項 4 記載の蛍光観察装置。

【請求項 6】 前記半導体レーザを所定の温度以下に温調する温調手段を備えてなることを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 7】 前記半導体レーザがブロードエリア型の半導体レーザであることを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 8】 前記半導体レーザが面発光型の半導体レーザであることを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 9】 前記蛍光観察装置が、前記試料に間欠的に可視光を照射する可視光照射手段と、前記可視光により照明された前記試料の通常の像を撮像する通常像撮像手段とを更に備え、前記可視光の非照射期間に前記パルス状の励起光

が照射されることを特徴とする請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 1 0】 前記励起光の照射が前記通常像撮像手段の垂直ブランキング期間内に行われることを特徴とする請求項 9 記載の蛍光観察装置。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、励起光の照射により生体等から発せられる蛍光を測光し診断等に供する情報を提供する蛍光観察装置に関し、詳細には半導体レーザを励起光源として用いた蛍光観察装置に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

従来より、励起光の照射により生体等から発生する蛍光の強度およびスペクトルを取得し、診断に供する情報を得る診断装置等が知られている。これらの診断装置は、生体組織に診断用励起光を照射した際に発生する蛍光を検出する方式、あるいは蛍光診断薬を予め吸収させた生体組織に励起光を照射することにより発生した蛍光を検出する方式等があり、内視鏡、コルポスコプおよび手術用顕微鏡等に組み込まれ蛍光画像の観察に利用されている。

【0 0 0 3】

例えば、特開昭 5 9 — 4 0 8 3 0 においては、励起光源にエキシマ・ダイレーザを用い、この光源から発せられる励起光を腫瘍親和性のある光感受性物質を予め投与した生体組織に照射し、前記生体組織から発生した蛍光を観察する装置が開示されている。上記技術は、生体組織から 1 / 6 0 秒毎に画像を得て、生体組織を動画像として観察する装置で、通常像と蛍光像とを動画像として同時に観察することができる装置である。蛍光像の観察は、エキシマ・ダイレーザが発する励起光を、1 / 6 0 秒毎にパルス幅 3 0 n s e c で被写体となる生体組織に照射して、この励起光の照射により生体組織から発生した蛍光を蛍光像用の高感度撮像素子により撮像することにより動画像を得ており、一方、通常画像の観察は、前記パルス幅 3 0 n s e c で 1 / 6 0 秒毎に行われるエキシマ・ダイレーザの照

射期間を避けて白色光を 1 / 60 秒毎の周期で被写体となる生体組織に照射することにより得られる像を通常像用の撮像素子により撮像し動画像を得ている。

【0004】

ここで、エキシマ・ダイレーザのパルス発光は、その発光時間が 30 n s e c であってもピーク尖頭値の極めて高いパルス光として出力されるので、その照射を受けた生体組織から発生する蛍光の発光強度は良好な診断情報を得るのに十分な強度となり、また励起光が生体組織へ照射されてから生体組織が蛍光を発生するまでの時間遅れは殆ど無く励起光の照射と蛍光の発生はほぼ同時と考えられるので、励起光の照射および蛍光像の撮像と、白色光の照射および通常像の撮像との時間帯が重複することはない。さらに蛍光像の撮像は通常像の撮像の垂直ブランキング期間内に行われ短時間なので、戸外の光および室内照明等の背景光がノイズとして蛍光像と共に撮像される割合は極小さい。

【0005】

上記のようにエキシマ・ダイレーザは励起光源として有利な点も多いが、装置が極めて大掛かりでコストも極めて高く、近年小型で低価格な半導体レーザを励起光源として用いることが検討されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、半導体レーザは励起光源として用いるには発光する光の強度が弱く、またパルス発振させて連続最大定格出力値以上のピーク尖頭値を発生させようとするとき C O D (光損傷: Catastrophic Optical Damage) と呼ばれる現象が生じ、半導体レーザの活性層の端面が破壊されてしまう。この現象は半導体レーザの活性層の端面の欠陥が非発光再結合中心となり、非発光再結合のエネルギーが格子の熱振動に消費され発熱し、この熱により端面温度が上昇し転移が増殖することにより更にバンドギャップが狭まり、バンドギャップが狭まるとさらに光を吸収して熱を発生し端面の温度上昇を促進して熱暴走が生じついには端面の熔融を引き起こすものである。特に励起光源に使用される紫外光近傍の波長領域の光を発生するエネルギーギャップの大きい半導体レーザにおいては、連続最大定格出力値以上のピーク尖頭値を備えたパルス光を安定して発生させることは難

しい。

【0007】

本発明は、上記の事情に鑑みてなされたものであり、半導体レーザの構成材料およびその駆動方式の設定を最適化することにより、ピーク尖頭値の高いパルス光を励起光として発生させることができる小型で低価格な蛍光観察装置を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明の蛍光観察装置は、光源から発せられたパルス状の励起光を生体等の試料に照射する励起光照射手段と、励起光の照射により試料から発生した蛍光を測光する蛍光測光手段とを備えてなる蛍光観察装置において、光源としてGaN系の半導体レーザを用いたことを特徴とするものである。

【0009】

前記GaN系の半導体レーザは、InGaN系の半導体レーザとすることができ、その場合半導体レーザの活性層は、InGaN／InGaN量子井戸構造とすることができる。

【0010】

前記半導体レーザは、パルス注入電流により該半導体レーザの連続最大出力値以上のピーク尖頭値を有するパルス状の励起光を出力せしめられるものとすることができる。

【0011】

また、前記半導体レーザは、該半導体レーザの単位時間当たりのパルス発振出力の積分値が該半導体レーザの単位時間当たりの連続最大出力の積分値以下となるように駆動されるものとするのが好ましい。

【0012】

また、前記半導体レーザは、所定の温度以下に温調する温調手段を備えることができる。

【0013】

また、前記半導体レーザは、ブロードエリア型の半導体レーザまたは面発光型

の半導体レーザとすることができる。

【0014】

また、前記蛍光観察装置は、試料に間欠的に可視光を照射する可視光照射手段と、可視光により照明された試料の通常の像を撮像する通常像撮像手段とを更に備え、可視光の非照射期間にパルス状の励起光が照射されるものとすることができる。

【0015】

また、前記励起光の照射は、通常像撮像手段の垂直ブランキング期間内に行われるものとすることができる。

【0016】

【発明の効果】

本発明の蛍光観察装置によれば、光源から発せられるパルス状の励起光を生体等の試料に照射し、該試料から発生した蛍光を測光する蛍光観察装置において、光源としてGaN系の半導体レーザを採用することにより、ピーク尖頭値の高いパルス状の励起光を発生させることができる。なぜなら、GaN系の材料は、融点が1000℃と他の材料、例えばZnSe（融点400～500℃）やGaAs（融点700℃前後）に比べて非常に高いので、非発光再結合が起きても素子の破壊を免れることができ、また熱伝導係数も他の材料、例えばZnSeやGaAsに比べて非常に大きく素子内で発生した熱はすみやかに外部に吸収され端面温度の上昇による転移の増殖を抑制することができるからである。さらに、GaN系の材料は、共有結合ライクの構造となっているため、転移の易動度が他の材料、例えばZnSe（イオン結合）やGaAs（イオン結合と共有結合の中間的結合）に比べて極端に小さく非発光再結合が起きても転移の増殖に起因する熱暴走の発生を阻止することができる。

【0017】

また、前記GaN系の半導体レーザを、InGaN系の半導体レーザとすれば、キャリアが非発光再結合中心となる格子欠陥に捕獲される前にIn（インジウム）等の組成不均一により形成された局在準位に不可避免的に捕獲され、そこで効率的に発光再結合されるため、転移等の欠陥が存在しても非発光再結合中心とは

ならず、注入した電流が光に変換されずに熱の発生を引き起こすことを避けることができるので、活性層内に転移等の欠陥が存在してもCOD（光損傷）の発生を防止することができる。

【0018】

また、前記半導体レーザの活性層を、InGa_N/InGa_N量子井戸構造とすれば、量子井戸の中に量子準位ができミニバンドの中にキャリアが集中するようになり、発光再結合の効率が良くなって発振閾値電流が低下するので、大きな光出力を少ない駆動電流により得ることができるようになる。

【0019】

また、前記半導体レーザを、該半導体レーザの単位時間当りのパルス発振出力が該半導体レーザの単位時間当りの連続最大出力以下となるように駆動されるものとするれば、熱損傷を起こさずに安定的にピーク尖頭値の高いパルス発光を継続することができる。

【0020】

前記半導体レーザを、所定の温度以下に温調すれば、発振閾値電流を低下させることができると共に、端面温度の上昇による転移の増殖を抑制することができるので、最大出力が熱飽和で限定されずにより高いピークパワーを得ることができ寿命も大幅に延ばすことができる。

【0021】

前記半導体レーザを、ブロードエリア型の半導体レーザまたは面発光型の半導体レーザとすればより安価に高出力の励起光源を得ることができる。

【0022】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の具体的な実施の形態について図面を用いて説明する。

【0023】

図1は、本発明を適用した実施の形態による蛍光観察装置の概略構成を示す図である。

【0024】

本実施の形態による蛍光観察装置は、励起光および白色光の光源を備えた光源

部 100 と、光源部 100 から導かれた白色光 W_h を生体組織へ照射することにより得られる通常の像を撮像し、同様に光源部 100 から導かれた励起光 L_e を生体組織へ照射することにより得られる蛍光の像を光ファイバにより伝搬する屈曲自在な内視鏡先端部 200 と、内視鏡先端部 200 で得られた上記通常像と蛍光像とを画像信号として取り込み記憶する画像取込部 300 と、画像取込部 300 によって記憶された画像信号を入力し演算して癌組織と正常組織とを識別し、その結果を画像信号として出力する画像演算メモリ 13 と、画像演算メモリ 13 から出力された画像信号をビデオ信号に変換し出力するビデオ信号処理回路 14 と、ビデオ信号処理回路 14 によって出力されたビデオ信号を画像として表示する表示部 15 と、励起光 L_e の照射、白色光 W_h の照射、通常像の読取り、蛍光像の読取り等のタイミングを制御するコントロール部 16 とから構成されている。

【0025】

光源部 100 の白色光光源 19 には、コントロール部 16 により制御される白色光電源 20 が接続され、該白色光光源 19 は $1/60$ 秒周期で白色光 W_h を発生し、その白色光 W_h は白色集光レンズ 22 により集光されて、多成分ガラスファイバで形成され光源部に接続された白色光ライトガイド 25-1 に入射される。

【0026】

一方、光源部 100 の励起光源 17 には、多重量子井戸構造 $InGaN$ 半導体レーザ（活性層 $InGaN/InGaN$ ）が用いられ、コントロール部 16 により制御される LD 電源 18 によってパルス駆動されることにより $1/60$ 秒周期でパルス状の励起光 L_e を発生し、その励起光 L_e は励起光集光レンズ 21 により集光されて石英ガラスファイバで形成され光源部に接続された励起光ライトガイド 25-2 に入射される。

【0027】

なお、上記励起光源 17 に用いられる半導体レーザは、連続最大出力（連続最大定格出力） P_{max} (mW)、連続最大動作電流 I_{max} (mA)、発振波長 410 nm （シングルモード）、発振閾値電流 I_{th} (mA) ($I_{th} < I_{max}$)

x) である (図 2 参照)。その構造および組成は概略図 3 に示すような構成からなるものである。

【 0 0 2 8 】

また、上記白色光ライトガイド 2 5 - 1 と励起光ライトガイド 2 5 - 2 とはバンドルされており、ケーブル状に一体化されている。

【 0 0 2 9 】

内視鏡先端部 2 0 0 には、上記ケーブル状に一体化された白色光ライトガイド 2 5 - 1 および励起光ライトガイド 2 5 - 2 が挿入され照明レンズ 5 を介して試料 1 に向けて励起光 L e または白色光 W h が照射されるように配設されている。白色光 W h の照射により照明された試料 1 の像は通常観察用対物レンズ 6 によって通常観察用 C C D 撮像素子 7 の受光面に結像され、通常観察用 C C D 撮像素子 7 により電氣的な画像信号に変換されて C C D ケーブル 2 7 により画像取込部 3 0 0 に伝送される。一方、励起光 L e が照射されたときに試料 1 から発生する蛍光 K e の像は蛍光観察用対物レンズ 4 によって蛍光像イメージファイバ 2 6 の端面 K i に結像され、その像は蛍光像イメージファイバ 2 6 内を伝搬して画像取込部 3 0 0 に接続された蛍光像イメージファイバ 2 6 の他方の端面 K o に導かれる。

【 0 0 3 0 】

画像取込部 3 0 0 には、C C D ケーブル 2 7 によって伝送された電氣的な画像信号を A / D 変換する通常観察用 A / D 変換器 8 と A / D 変換された画像を記憶する通常画像メモリ 9 とが通常像の観察用に備えられ、一方蛍光像の観察用としては、蛍光像イメージファイバ 2 6 の端面 K o に導かれた蛍光像を、波長 4 1 0 n m 近傍以下の波長を遮断する励起光カットフィルタ 2 4 を介して蛍光用集光レンズ 2 3 により蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面に結像させるように構成された光学系と、蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 (冷却型裏面照射 C C D) と、蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 によって受光され変換された電氣的な画像信号を A / D 変換する蛍光観察用 A / D 変換器 1 1 と、A / D 変換された画像を記憶する蛍光画像 h 1 メモリ 1 2 - 1、蛍光画像 h 2 メモリ 1 2 - 2 および蛍光画像 h 3 メモリ 1 2 - 3 からなる蛍光画像メモリ 1 2 とが備えられている。

【0031】

なお、上記蛍光観察用高感度撮像素子10の受光面には、図4に示すような波長領域h1（430nm近傍から445nm近傍の間）、波長領域h2（445nm近傍から520nm近傍の間）、波長領域h3（520nm近傍から700nm近傍の間）のみをそれぞれ透過させる特性を備えた3種類のフィルタの集合体からなる図5に示すようなカラーモザイクフィルタがオンチップされており、蛍光像は図4に示す3つの領域の波長帯域に分離されて受光される。

【0032】

次に、上記第1の実施の形態における作用について説明する。

【0033】

本実施の形態の蛍光観察装置は図6に示すタイミングチャートに従ってコントローラ16により制御されている。図6のタイミングチャートに示されるように、白色光光源19から発せられた白色光Whは、白色光集光レンズ22および白色光ライトガイド25-1を介して内視鏡先端部200に導かれ照明レンズ5を介して生体組織1を照明する。白色光Whによって照明された生体組織1の像は、通常観察用対物レンズ6により通常観察用CCD撮像素子7の受光面上に結像され、通常観察用CCD撮像素子7を構成する、光を電荷に変換する多数の感光素子からなる感光部に露光され信号電荷に変換されて蓄積される。白色光Whの照明が終了すると、感光部に蓄積された信号電荷は通常観察用CCD撮像素子7を構成する回路によって電氣的な画像信号に変換されて読み出され、通常観察用A/D変換機8によりデジタル値に変換されて通常画像メモリ9に記憶される。

【0034】

上記白色光Whの照射が終了すると、次に励起光源17から発せられたパルス状の励起光Leが、励起光集光レンズ21および励起光ライトガイド25-2を介して内視鏡先端部200に導かれ照明レンズ5を介して生体組織1に向って照射される。

【0035】

励起光Leの照射により生体組織1から発せられた蛍光は蛍光観察用対物レンズ4によって蛍光像イメージファイバ26の端面Kiに結像され他方の端面Ko

に伝搬される。端面K oに伝搬された蛍光像は励起光カットフィルタ24により測定対象となる蛍光K eに混入する励起光L eが除去され、蛍光集光レンズ23によってモザイクフィルタがオンチップされた蛍光観察用高感度撮像素子10の受光面上に結像され、蛍光観察用高感度撮像素子10の感光部に露光されて信号電荷として蓄積される。励起光L eのパルス状の照射が終了すると、感光部に蓄積された信号電荷は蛍光観察用高感度撮像素子10を構成する回路によって電氣的な画像信号に変換されて読み出され、蛍光観察用A/D変換機11によりデジタル値に変換されて、蛍光画像h1メモリ12-1、蛍光画像h2メモリ12-2および蛍光画像h3メモリ12-3に記憶される。

【0036】

このとき、モザイクフィルタのh1フィルタを透過し蛍光観察用A/D変換機11によりデジタル値に変換された蛍光の強度値は蛍光画像h1メモリ12-1に記憶され、h2フィルタを透過し蛍光観察用A/D変換機11によりデジタル値に変換された蛍光の強度値は蛍光画像h2メモリ12-2に記憶され、h3フィルタを透過し蛍光観察用A/D変換機11によりデジタル値に変換された蛍光の強度値は蛍光画像h3メモリ12-3に記憶される。

【0037】

ここで、励起光源17に用いられる多重量子井戸構造InGa N半導体レーザ(活性層InGa N/InGa N)の動作条件について詳細を説明する。

【0038】

この半導体レーザは、単位時間当りの発振出力の積分値が単位時間当りの連続最大出力の積分値以下で駆動され、且つ、連続最大出力以上のピーク尖頭値を得るようにパルス発振デューティ比が設定されており、連続最大出力が P_{max} (mW)の上記半導体レーザを $1/60$ 秒の周期でパルス動作させるときの各単パルスの単位時間当りの発振出力の積分値に相当するエネルギーEを単位時間当りの連続最大出力の積分値J以下の値に設定する必要がある。ここで、単位時間は $1/60$ 秒となるので、以下に示す条件を満たすことが必要となる。

【0039】

単パルスの上記エネルギー $E \leq P_{max}/60$ (mJ)

従って、例えば矩形波の電流の注入により発せられる矩形波のパルス幅を 0.5 msec にするには、ピーク尖頭値は下記の値に設定される（図 7（a）参照）。

【0040】

$$\begin{aligned} \text{ピーク尖頭値} &\leq (1000 / 0.5) \times (P_{\text{max}} / 60) \\ &= 33.3 \times P_{\text{max}} \text{ (mW)} \end{aligned}$$

また、矩形波で駆動する場合のピーク尖頭値を P_p (mW) ($P_p > P_{\text{max}}$) にするには、パルス幅が下記の値となるようにデューティ比が設定される（図 7（b）参照）。

【0041】

$$\begin{aligned} \text{パルス幅} &\leq (1 / P_p) \times (P_{\text{max}} / 60) \\ &= P_{\text{max}} / (60 \times P_p) \text{ (sec)} \end{aligned}$$

ここで、図 8 に示すように InGa_N は同一温度における転位の易動度が InGaAsP や GaAs に比べて 10 桁程度低い値となっており、さらに活性層を InGa_N/InGa_N 多重量子井戸構造とすることにより発振の条件が緩和されているので（発振閾値電流を低下させ温度依存性を小さくして発光効率が高められたので）上記のように、連続最大出力よりも高いピーク尖頭値で発振させても COD（光損傷：Catastrophic Optical Damage）が起こらず、ピーク尖頭値が高いパルスの発振を安定的に継続させることができる。また、パルス駆動することにより熱の発生が断続的になり放熱時間が増すので、結晶の発熱により Mg 等のドーピング材が熱拡散して活性層を横切り短絡することによる劣化を防ぐことができ素子の寿命を延ばすことができる。

【0042】

また、図 6 のタイミングチャートに示されるように、通常像と蛍光像とを 1/60 秒毎に取り込み、動画像を得るには、生体組織 1 への励起光 L_e の照射と白色光 W_h の照射とは 1/60 秒の中で重複しないように時間を設定しそれぞれの光を露光する必要がある。例えば、励起光 L_e の生体組織への照射と生体組織から発生する蛍光の露光は、白色光 W_h 光の照射が停止され通常観察用 CCD 撮像素子 7 が垂直ブランキング期間となっている間に実施するようなタイミングを設

定する必要がある。そして、それぞれの撮像素子によって露光され感光部に蓄積された信号電荷を読み出す場合には、一旦蓄積された信号電荷を撮像素子を構成する感光部外の他の回路へ移動し退避させ、この退避した信号電荷を読み出すことにより、次の周期の信号電荷の読出しが始まるまでの約 $1/60$ 秒間の余裕時間の間に信号電荷を読み出すことができるので、ノイズの少ない画像信号を得ることができる。

【0043】

蛍光画像 h1 メモリ 12-1、蛍光画像 h2 メモリ 12-2 および蛍光画像 h3 メモリ 12-3 に記憶された画像信号の値は、画像演算メモリ 13 に出力され以下のような演算処理が施される。

【0044】

図9に拡大して示すようにモザイクフィルタは4つの微小領域を備えた行列状の多数の区画からなり、例えば区画 M11 の中の4つの微小領域 M11 (1, 1)、M11 (1, 2)、M11 (2, 1)、M11 (2, 2) には、図4に示すような波長領域 h1、波長領域 h2、波長領域 h3 のみをそれぞれ透過させるフィルタ特性を備えた h1 フィルタ、h2 フィルタ、h3 フィルタが配設され、微小領域 M11 (1, 1) には h1 フィルタ、微小領域 M11 (1, 2) および M11 (2, 1) には h2 フィルタ、微小領域 M11 (2, 2) には h3 フィルタが対応している。ここで、一般に、癌組織と正常組織とのプロファイルと比較すると、図4に示すように波長領域 h2 において正常組織は癌組織と異なるプロファイルを有することが知られているので、波長領域 h2 における蛍光強度を全波長領域の蛍光強度で除算することにより、癌組織と正常組織との識別が可能となる。すなわち、モザイクフィルタの区画 M11 の中の4つの微小領域 M11 (1, 1)、M11 (1, 2)、M11 (2, 1)、M11 (2, 2) に対応する個々の感光素子から得られる蛍光の強度値をそれぞれ D11 (1, 1)、D11 (1, 2)、D11 (2, 1)、D11 (2, 2) とすると、区画 M11 における識別値 DD11 は以下のように表される。すなわち、

$$\begin{aligned} DD11 &= \text{h2 フィルタを透過した蛍光強度} / \text{全波長領域の蛍光強度} \\ &= \text{h2 フィルタを透過した蛍光強度} / (\text{h1 フィルタを透過した蛍光強度} + \text{h2 フィルタを透過した蛍光強度} + \text{h3 フィルタを透過した蛍光強度}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{光強度} + h_2 \text{ フィルタを透過した蛍光強度} + h_3 \text{ フィルタを透過した蛍光強度}) \\ & = [\{ D_{11}(1, 2) + D_{11}(2, 1) \} / 2] / [D_{11}(1, 1) + \{ D_{11}(1, 2) + D_{11}(2, 1) \} / 2 + D_{11}(2, 2)] \end{aligned}$$

このようにして求められた値をモザイクフィルタの全ての区画、すなわち M_{11} 、 M_{12} 、 M_{13} 、 M_{14} ・・・に対応させて演算し、あらかじめ癌組織または正常組織と判定された生体組織から上記と同様の手法によって求めた、基準識別値 S_T と比較することにより癌組織または正常組織との差異の度合いを値として求めることができ、その結果は識別差異値 S_S として画像演算メモリ 13 に記憶される。すなわち、区画 $M \times y$ における識別差異値 S_S の値は以下の式によって求められる。

【0045】

$$S_S(x, y) = D_{Dxy} - S_T$$

上記のようにして求められた識別差異値 S_S は画像演算メモリ 13 から出力され、通常画像メモリ 9 から出力される通常画像の画像信号の値と共にビデオ信号処理回路 14 に入力され、1 画面に通常画像と蛍光画像とが同時に表示されるように信号処理されて、病変部の診断に供する情報として表示器 15 に出力され表示される。

【0046】

なお、図 10 に示すように 1 段ペルチェ素子 28 を励起光源 17 に密着して配設し多重量子井戸構造 $InGaN$ 半導体レーザ（活性層 $InGaN / InGaN$ ）の動作温度を $10^\circ C$ 以下に冷却すれば発振閾値電流は温度に依存して低下するので半導体レーザの寿命を大幅に延ばすことができると共に、最大出力が熱飽和で限定されずに、より高いピーク尖頭値を得ることができる。さらに複数段のペルチェ素子を用いて $-20^\circ C$ まで冷却すれば上記の効果をさらに高めることができる。

【0047】

なお、上記第 1 の実施の形態では半導体レーザを多重量子井戸構造 $InGaN$ 半導体レーザ（活性層 $InGaN / InGaN$ ）としたが、 $InGaN$ 半導体レーザおよび他の GaN 系半導体レーザにおいても従来より優れた上記のような効

果を得ることができる。

【0048】

図11は本発明による蛍光観察装置の第2の実施の形態を示す概略構成図であり、生体組織に予め光感受性色素であるフォトフリンIIを吸収させておき、このフォトフリンIIを吸収させた生体組織に励起光を照射することにより生体組織から発せられる蛍光の発光状態の差により病変部の局在を診断する蛍光内視鏡に本発明を適用したものである。

【0049】

第2の実施の形態においては、励起光源17は発振波長400nmの多重量子井戸構造InGaN半導体レーザー（活性層InGaN／InGaN）が用いられ、発振閾値電流 I_{th} （mA）以上のDCバイアス電流を加えながらパルス動作されている。

【0050】

また、上記半導体レーザーのパルス発振は、図12に示すようにDCバイアス電流により発生するLED光（自然放出光）の単位時間当たり（1／60秒当たり）の出力の積分値 B_o と単位時間当たりのパルス発振出力の積分値 E_o が、単位時間当たりの連続最大出力の積分値 J_o 以下になるように駆動され、かつ連続最大出力以上のピーク尖頭値を得るようにパルス発振デューティ比が設定されている。すなわち、

$$E_o + B_o \leq J_o$$

となるようにパルス発振デューティ比が設定されている。

【0051】

さらに、上記半導体レーザーは紫外領域～可視領域の波長を発振することが可能なので、想定する光感受性色素の励起波長に応じて最適な波長を選択することができる。

【0052】

なお、第2の実施の形態においては、内視鏡先端部200にはCCDを備えておらず通常像と蛍光像とは共にイメージファイバ25により画像取込部300に伝搬される。画像取込部300には、モータ30により回転される円盤状のフィ

ルタ 2 9 と、白色光 W h で照明された生体組織 1 の像を撮像する通常観察用 C C D 撮像素子 7 と励起光 L e の照射により生体組織 1 から発生した蛍光を撮像する蛍光観察用高感度撮像素子 8 が備えられている。

【 0 0 5 3 】

フィルタ 2 9 は図 1 3 に示すように、通常像の観察に必要な波長領域の光を反射する反射領域 2 9 - 1 および蛍光像の観察に必要な波長領域の光を透過する透過領域 2 9 - 2 を備えている。その他の構成は実施例 1 と同様である。

【 0 0 5 4 】

上記構成による第 2 の実施の形態の作用は第 1 の実施の形態と同様に図 6 に示すタイミングチャートに従ってコントローラ 1 6 により制御されており、白色光 W h で生体組織 1 が照明されているときに得られる通常像はフィルタ 2 9 の反射領域 2 9 - 1 によって反射され通常観察用 C C D 撮像素子 7 の受光面に結像される。一方、励起光 L e が生体組織 1 を照射しているときに得られる蛍光像はフィルタ 2 9 の透過領域 2 9 - 2 を透過して蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面に結像される。通常観察用 C C D 撮像素子 7 の受光面に結像された通常像は信号電荷に変換され、さらに画像信号に変換されて通常観察用 A / D 変換機 8 に出力され、通常観察用 A / D 変換機 8 によってデジタル値に変換されて通常画像メモリ 9 に記憶される。一方、蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面に結像された蛍光像は信号電荷に変換され、さらに画像信号に変換されて蛍光観察用 A / D 変換機 1 1 に出力され、蛍光観察用 A / D 変換機 1 1 によってデジタル値に変換されて蛍光画像メモリ 1 2 に記憶される。

【 0 0 5 5 】

通常画像メモリ 9 および蛍光画像メモリ 1 2 に記憶された画像信号はビデオ信号処理回路 1 4 に入力され、1 画面に通常画像と蛍光画像とが同時に表示されるように信号処理され、病変部の局在を診断する情報として表示器 1 5 に出力され表示される。その他の構成および作用は第 1 の実施の形態と同様である。

【 0 0 5 6 】

また、上記実施の形態では、シングルモードの G a N 半導体レーザを励起光源として用いた例を示したが、シングルモードの G a N 半導体レーザの替わりに G

a N ブロードエリア型半導体レーザや G a N 面発光型半導体レーザを用いてもよい。これらの半導体レーザを用いることにより安価で高出力な励起光源を得ることができる。1 個の半導体レーザで出力が不足する場合は、複数個の半導体レーザを並列に駆動し、所望の出力を得ることもできる。

【 0 0 5 7 】

また、上記実施の形態では、本発明による蛍光観察装置の内視鏡への適用例を説明したが、本発明による蛍光観察装置は手術用顕微鏡およびコルポスコープ等に適用することもできる。

【 0 0 5 8 】

上記のように、本発明の実施の形態によれば、半導体レーザの構成材料およびその駆動方式の設定を最適化することにより、ピーク尖頭値の高いパルス光を照射することができる励起光源を備えた小型で低価格な蛍光観察装置を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成図

【図 2】

半導体レーザの特性を示す図

【図 3】

半導体レーザの内部構造を示す図

【図 4】

測定波長領域および生体組織から発生する蛍光のプロファイルを示す図

【図 5】

モザイクフィルタの構造を示す図

【図 6】

励起光と白色光の照射のタイミングを示すタイミングチャート図

【図 7】

(a) パルス幅 0 . 5 m m で半導体レーザを駆動する条件を示した図

(b) ピーク尖頭値 2 0 0 m W で半導体レーザを駆動する条件を示した図

【図 8】

転位の温度依存性を示した図

【図 9】

モザイクフィルタの拡大図

【図 1 0】

光源をペルチェ素子で冷却する構成とした図

【図 1 1】

本発明の第 2 の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成図

【図 1 2】

L E D 光出力値、連続最大出力値およびピーク尖頭値の関係を示す図

【図 1 3】

円盤形状のフィルタの構造を示す図

【符号の説明】

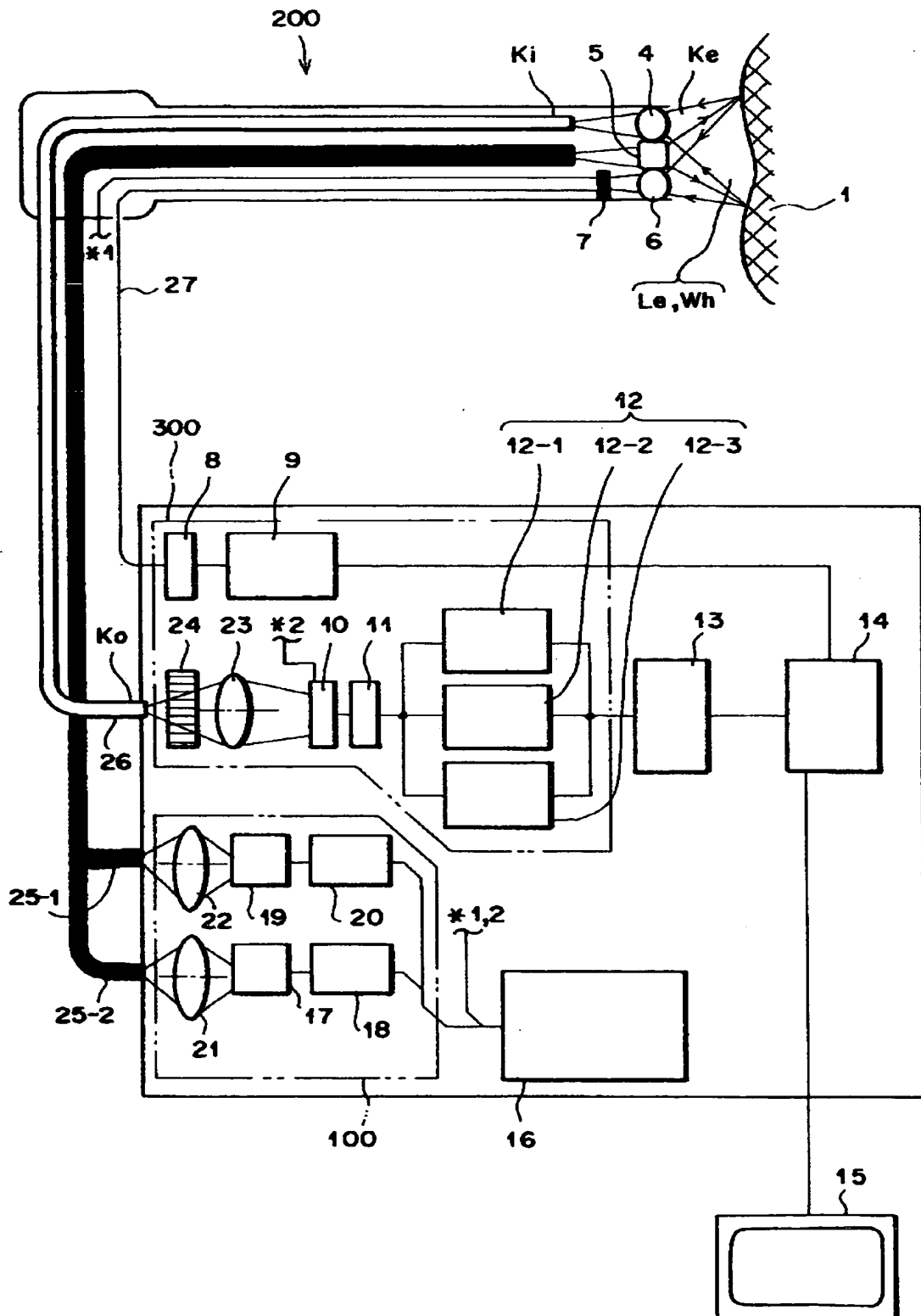
- 1 試料
- 4 蛍光観察用対物レンズ
- 5 照明レンズ
- 6 通常観察用対物レンズ
- 7 通常観察用 C C D
- 8 通常観察用 A / D 変換器
- 9 通常画像メモリ
- 1 0 蛍光観察用高感度撮像素子
- 1 1 蛍光観察用 A / D 変換器
- 1 2 蛍光画像メモリ
- 1 3 画像演算メモリ
- 1 4 ビデオ信号処理回路
- 1 5 表示部
- 1 6 コントロール部
- 1 7 励起光源
- 1 8 L D 電源

1 9	白色光光源
2 0	白色光電源
2 1	励起集光レンズ
2 2	白色集光レンズ
2 3	蛍光用集光レンズ
2 4	励起光カットフィルタ
2 5 - 1	白色光ライトガイド
2 5 - 2	励起光ライトガイド
2 6	蛍光像イメージファイバ
2 7	CCDケーブル
1 0 0	光源部
2 0 0	内視鏡先端部
3 0 0	画像取込部
W h	白色光
L e	励起光
K i	端面
K o	端面

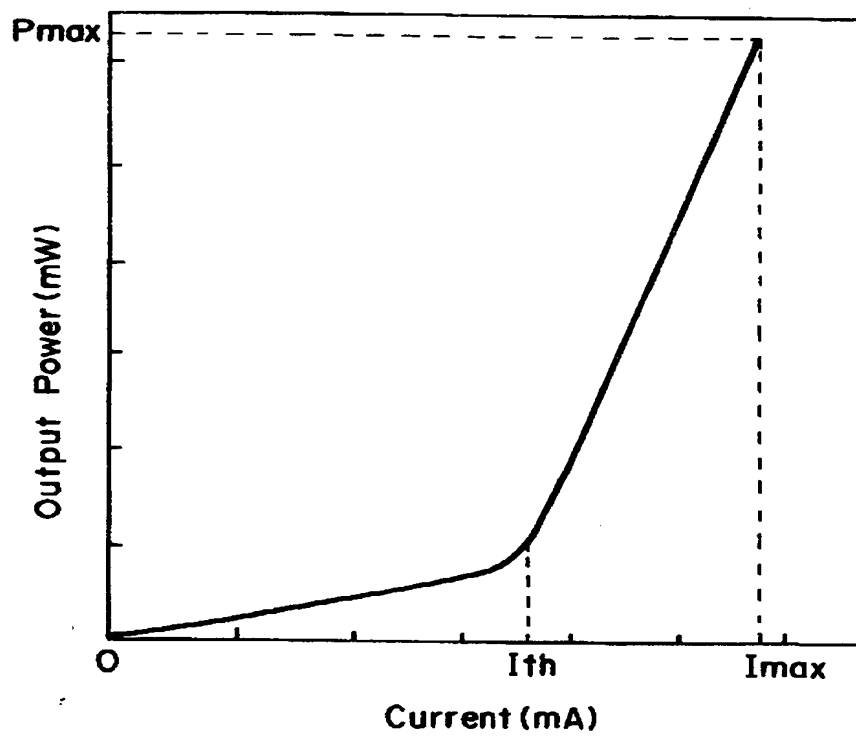
【書類名】

図面

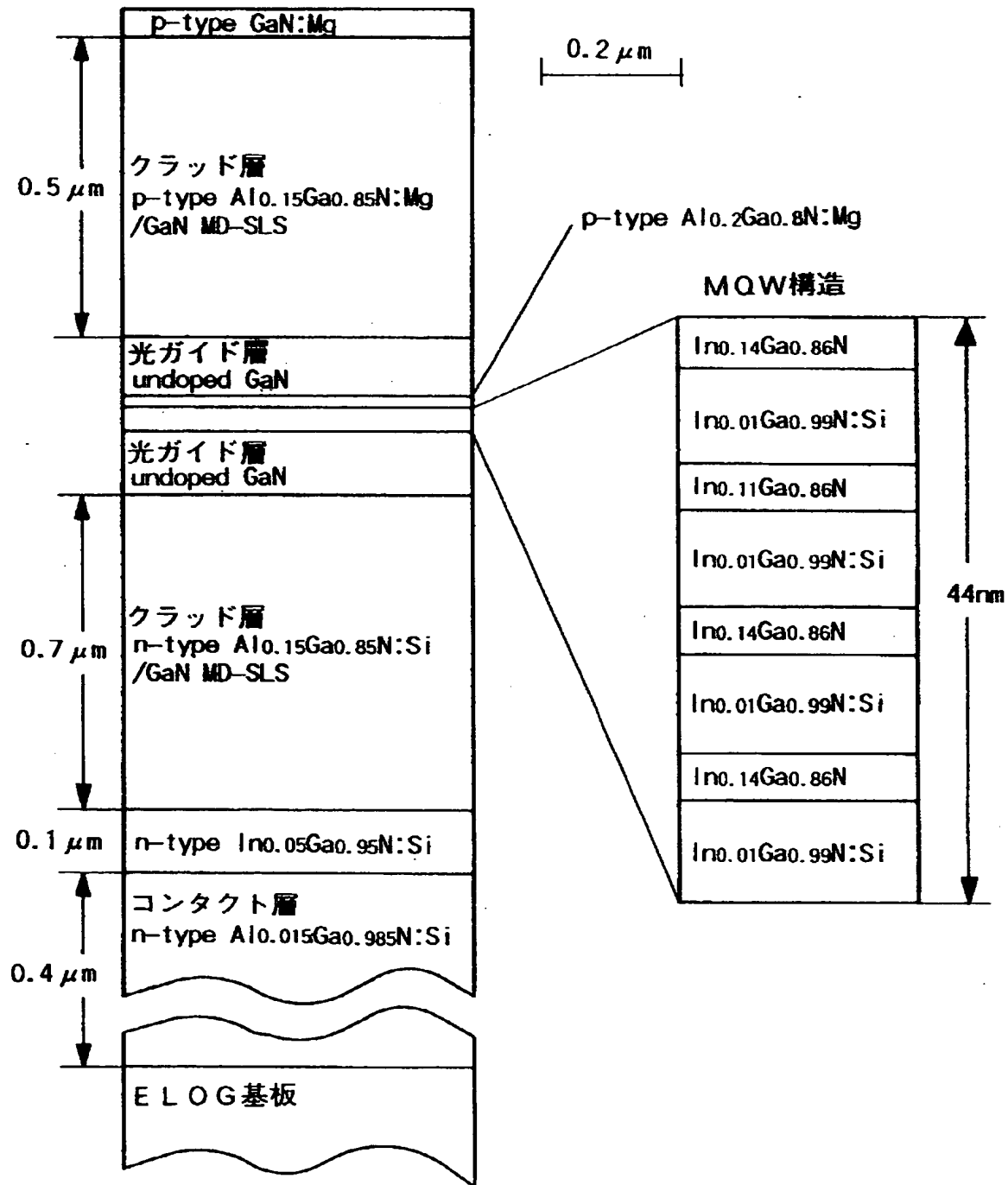
【図 1】



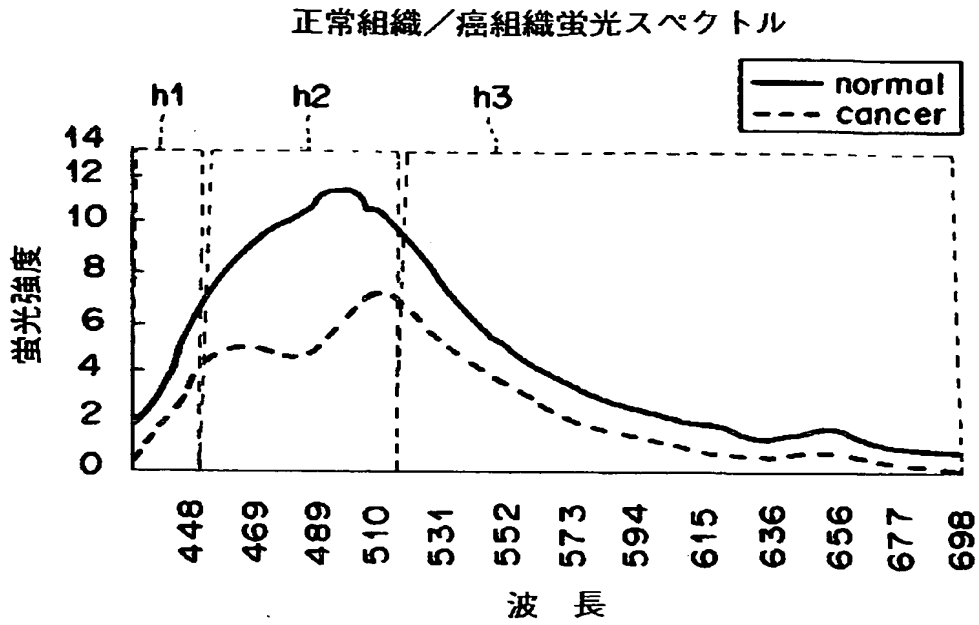
【図 2】



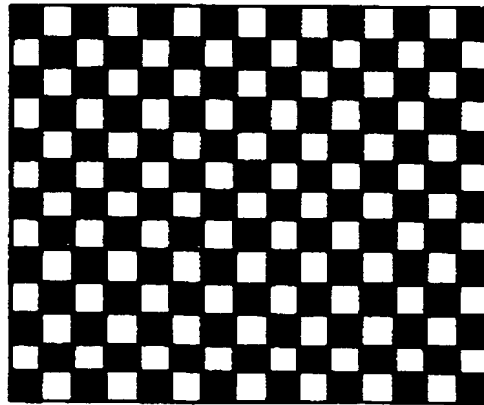
【図 3】



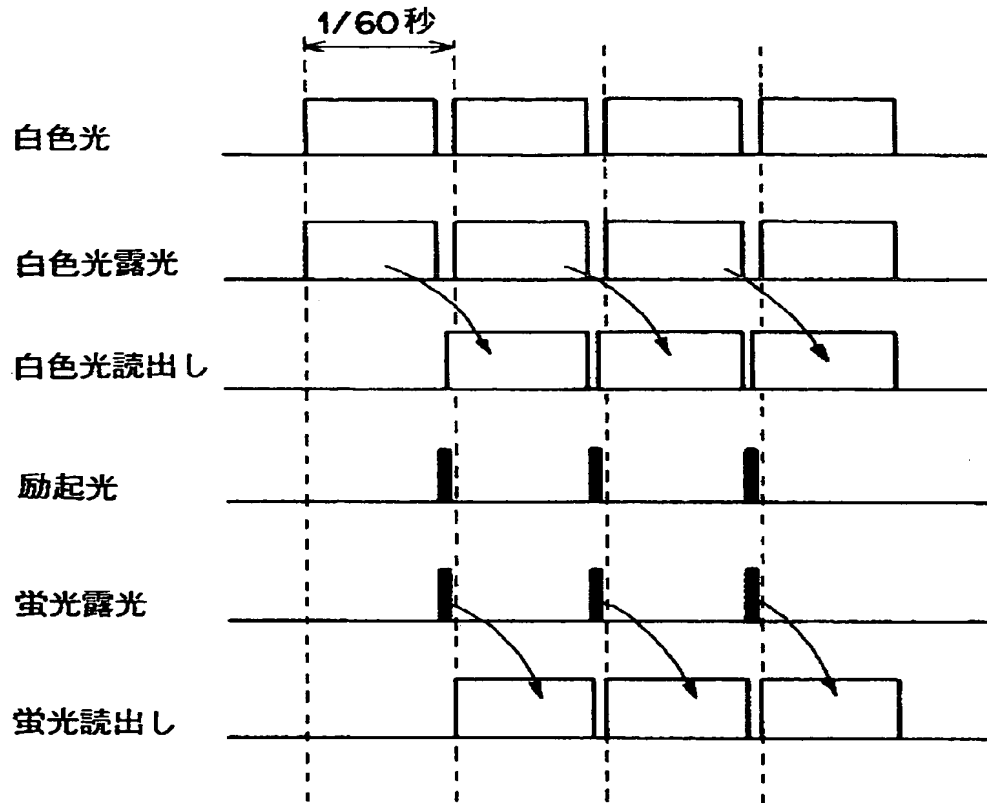
【図 4】



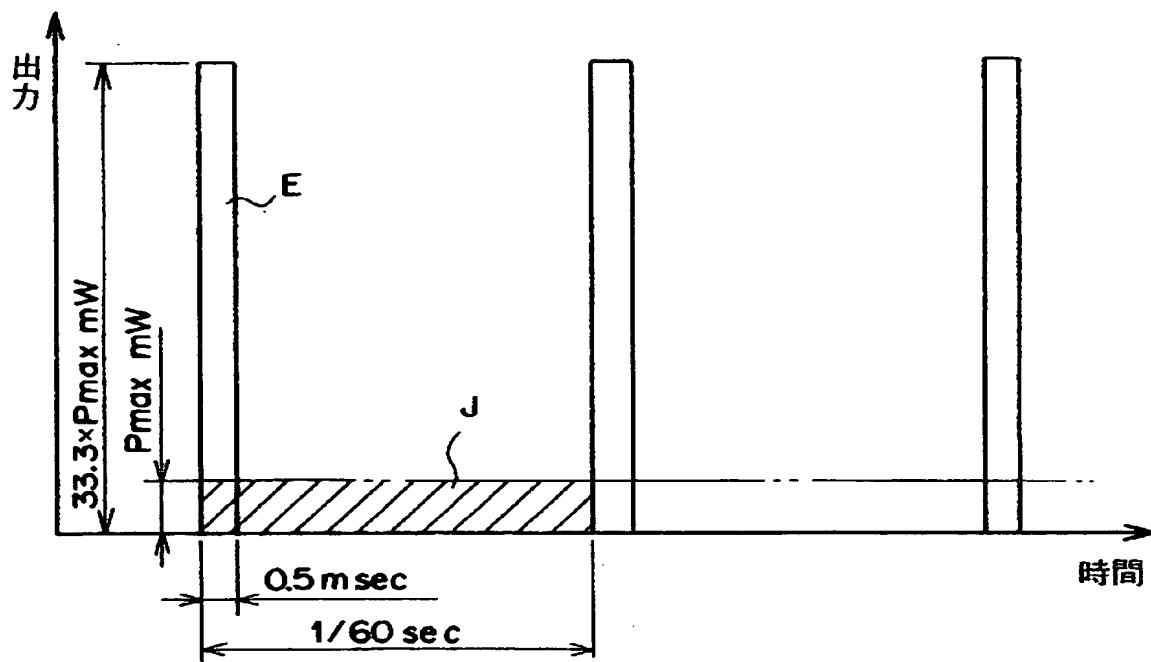
【図 5】



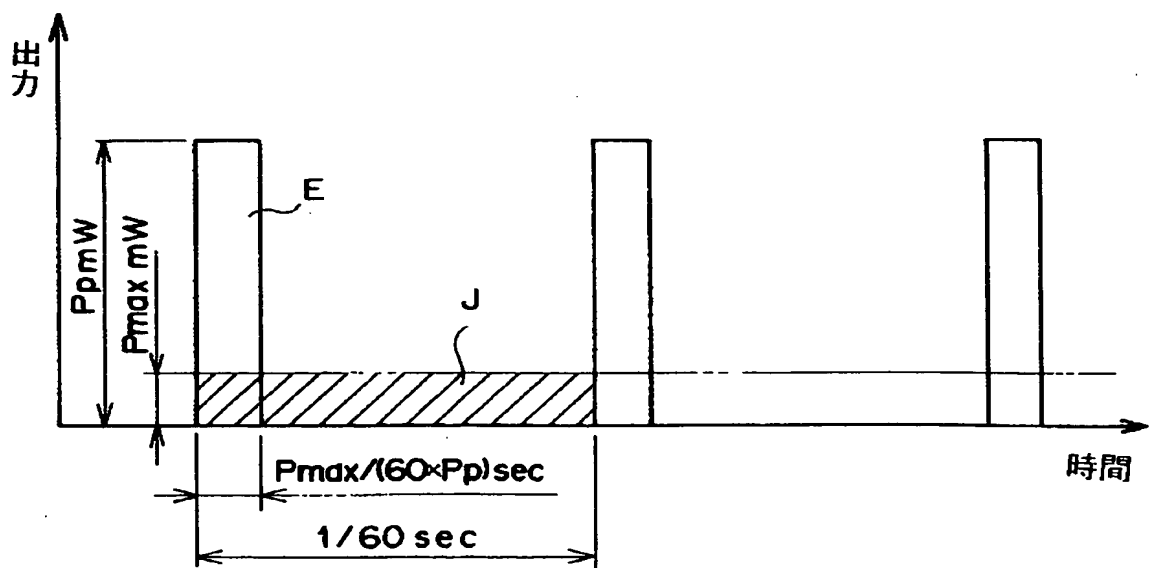
【図 6】



【図 7】

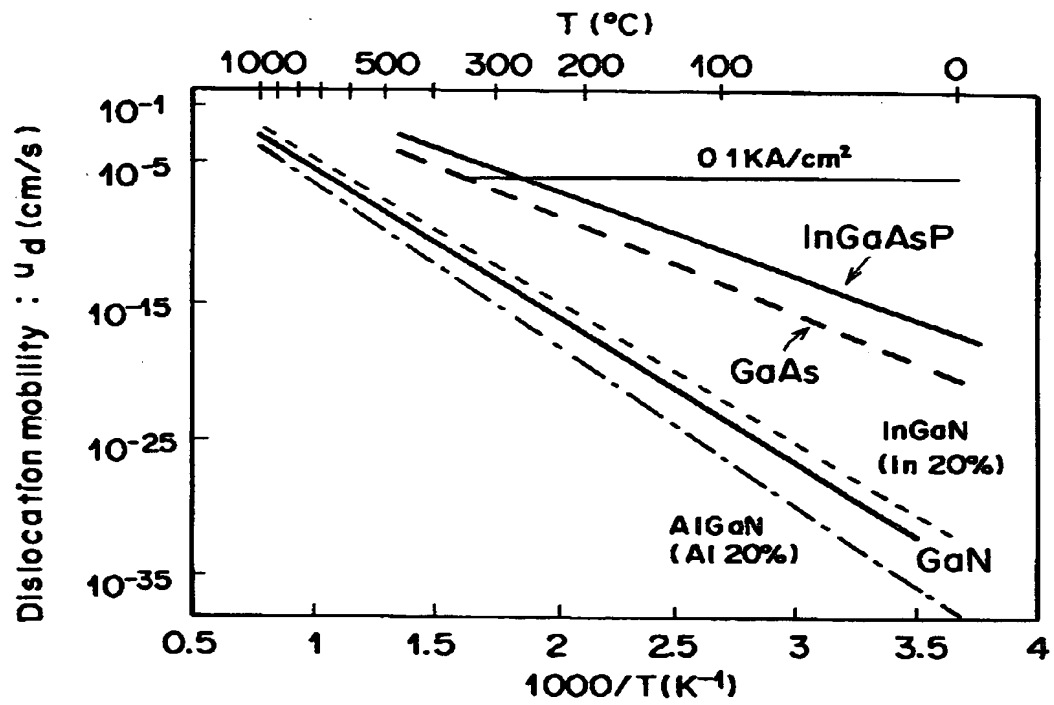


(a)

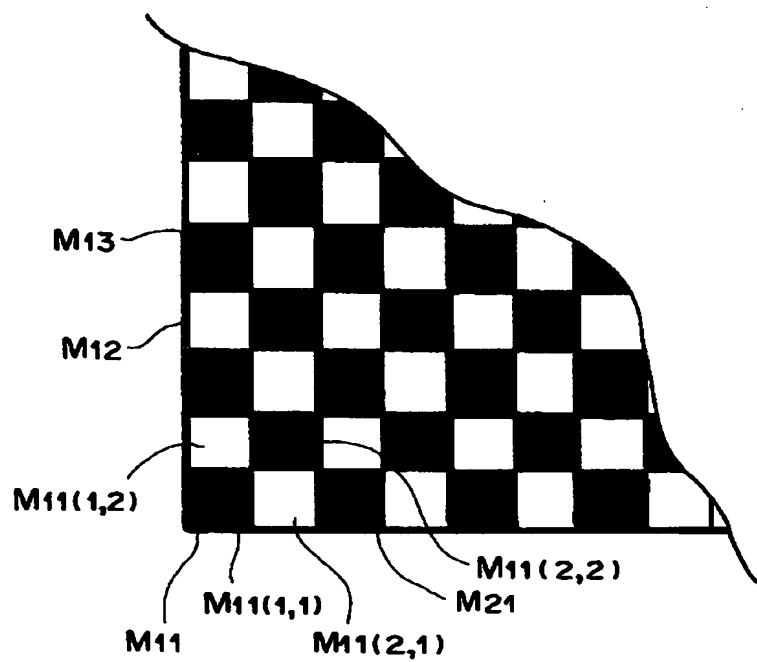


(b)

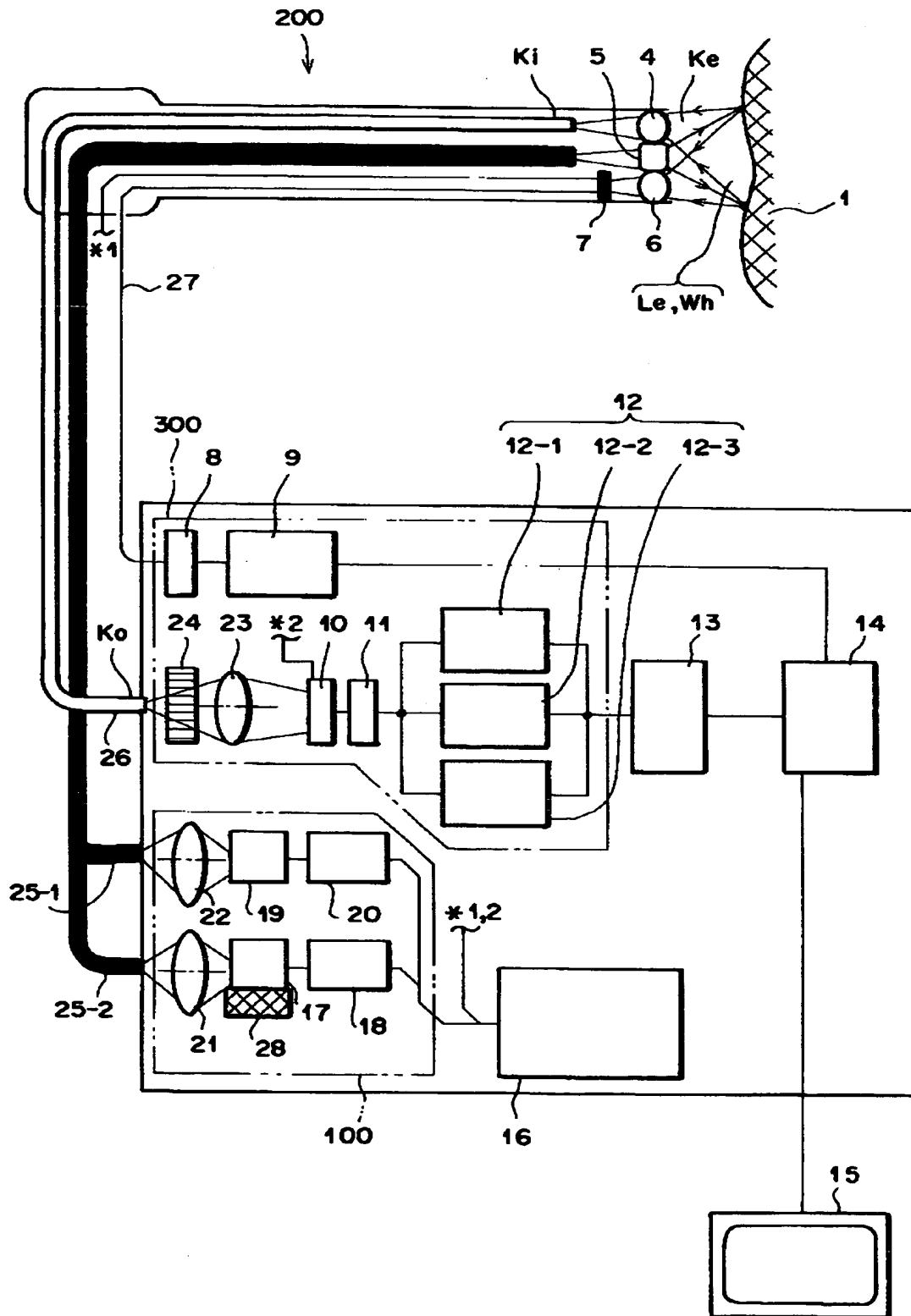
【图 8】



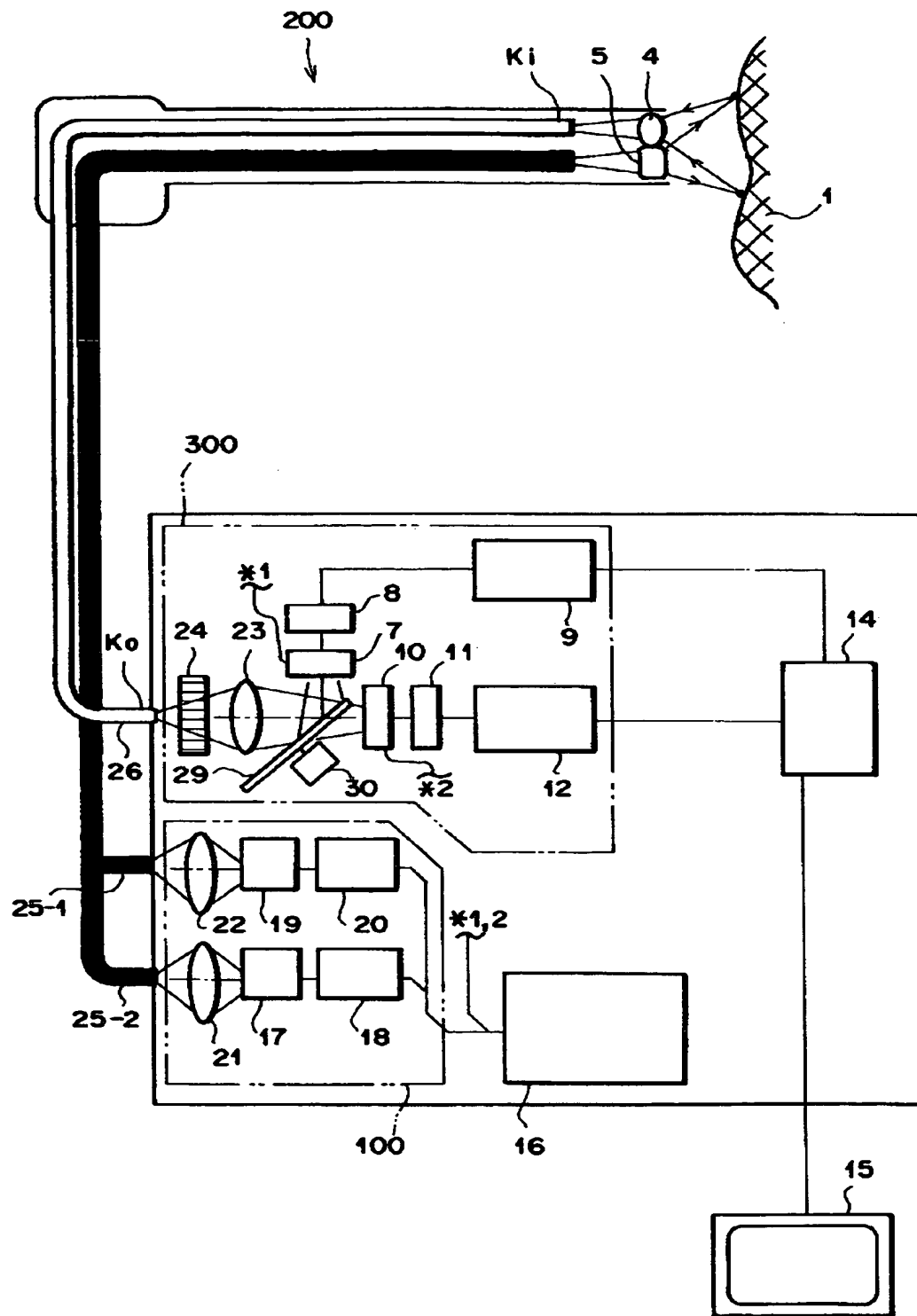
【图 9】



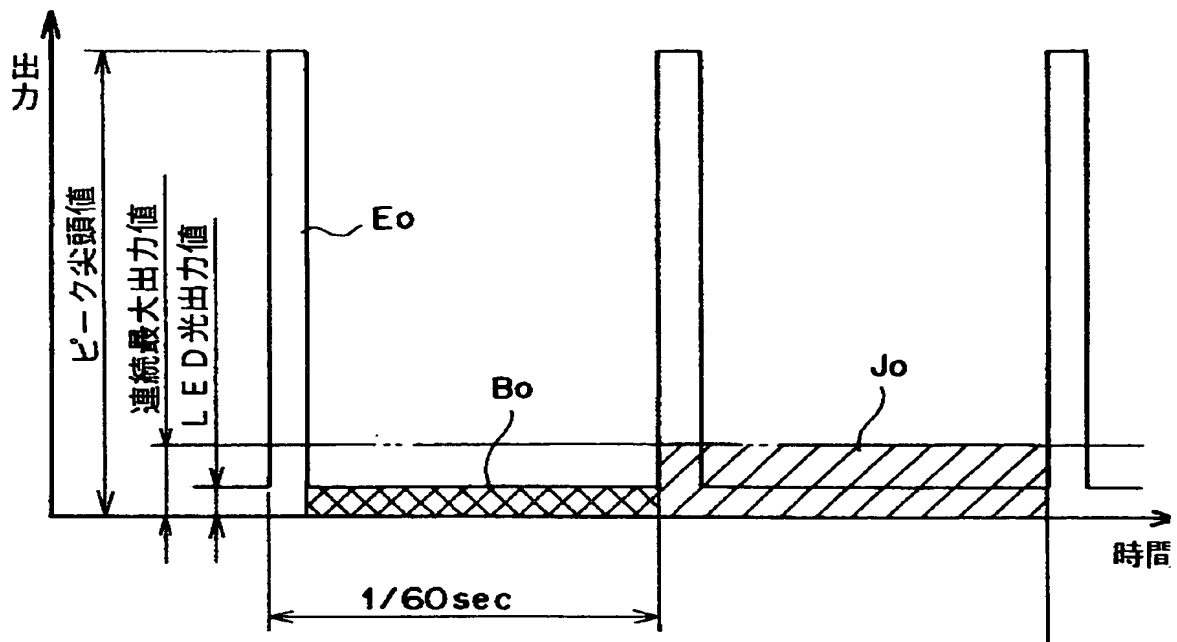
【図 10】



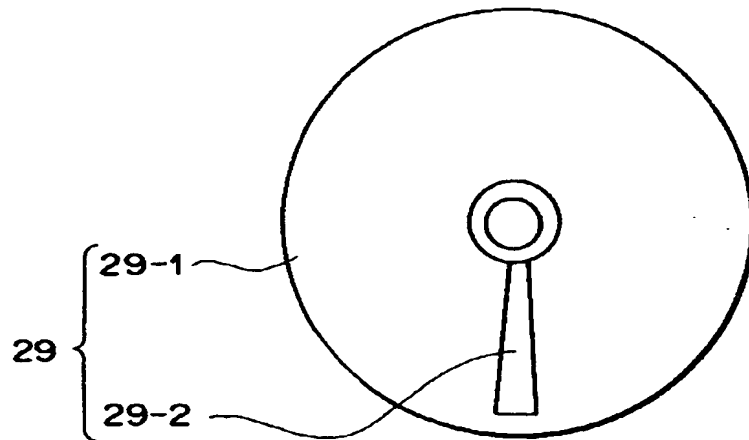
【図 1 1】



【図 12】



【図 13】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 蛍光観察装置の光源において、半導体レーザーの構成材料およびその駆動方式の設定を最適化することにより、ピーク尖頭値の高いパルス状の励起光を発生させる。

【解決手段】 励起光源 1 7 から発せられたパルス状の励起光 L_e を生体組織 1 に照射する励起光照射手段 2 0 0 と、この励起光の照射により生体組織 1 から発生した蛍光を測光する蛍光測光手段 3 0 0 とを備えてなる蛍光観察装置において、励起光源 1 7 に G a N 系の半導体レーザーを用いる。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第192487号
受付番号	59900649802
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成11年 7月 9日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000005201
【住所又は居所】	神奈川県南足柄市中沼210番地
【氏名又は名称】	富士写真フイルム株式会社

【代理人】

申請人	
【識別番号】	100073184
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-20 B ENEX S-1 7階 柳田国際特許事務所
【氏名又は名称】	柳田 征史

【選任した代理人】

【識別番号】	100090468
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-20 B ENEX S-1 7階 柳田国際特許事務所
【氏名又は名称】	佐久間 剛

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日	1990年 8月14日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県南足柄市中沼210番地
氏 名	富士写真フイルム株式会社